

protéines qui retiennent les vésicules ancrées sur le cytosquelette d'actine sont modifiées chimiquement (phosphorylées) par une protéine elle-même rendue active par l'entrée de calcium dans le bouton présynaptique. Ces molécules de synapsine relâchent alors les vésicules qui se dirigent vers la membrane. Pendant ce temps, les vésicules qui ont libéré leur contenu de neuromédiateurs se rechargent et le cycle de fusion-libération peut se poursuivre.

Pour sécréter leur contenu dans l'espace intersynaptique, les vésicules s'associent à la membrane plasmique, de façon suffisamment étroite et stable pour que les deux membranes fusionnent. Trois étapes préparent la fusion. Lors de la première étape – l'étape d'amarrage –, les vésicules se fixent à la membrane du neurone. Cette fixation est réalisée par des protéines de la membrane des vésicules, qui «attrapent» d'autres protéines de la membrane plasmique du neurone. Là, des protéines membranaires de la vésicule interagissent avec d'autres protéines de la membrane du neurone, réalisant l'arrimage des vésicules synaptiques à la membrane plasmique. En outre, les vésicules synaptiques doivent s'amarrer précisément sur la membrane du bouton synaptique. Suite à leur arrimage, les vésicules subissent des réarrangements qui les préparent à la fusion. Un certain nombre de réactions chimiques indispensables à la fusion se déroulent à ce moment-là. Elles consistent notamment en des modifications chimiques de certains lipides, par exemple des phosphorylations, mais se traduisent par la formation d'édifices moléculaires formés, pour l'essentiel,

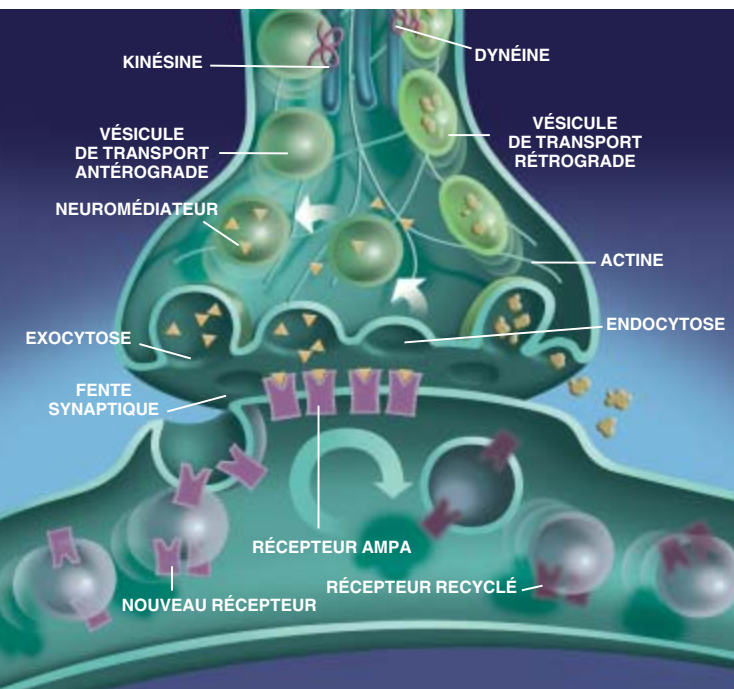
de protéines du cytoplasme. Une des fonctions de ces édifices moléculaires pourrait être d'amarrer les vésicules au bon endroit de la terminaison du bouton synaptique. Ainsi, si cet édifice est perturbé, la fusion n'a pas lieu. Une fois que tout ceci est prêt, la vésicule synaptique et la membrane plasmique fusionnent.

Lors de l'étape de fusion, une importante barrière énergétique doit être franchie : les structures lipidiques des bicouches membranaires, autant celle de la vésicule que celle de la membrane plasmique du neurone, sont des structures thermodynamiquement stables. La cellule eucaryote a adopté une machinerie de fusion membranaire qui repose sur des protéines SNARE (pour *Soluble NSF Attachment Protein Receptor*) et sur des protéines qui régulent leur action. Une partie des SNARE est portée par les vésicules : ce sont les v-SNARE, tandis que l'autre partie est ancrée dans la membrane du neurone et est nommée t-SNARE (pour *target-SNARE*). Les t-SNARE sont constituées d'une chaîne lourde (aussi nommée syntaxine) et de deux chaînes légères. Schématiquement, on peut dire que les v-SNARE s'arriment sur les t-SNARE comme une amarre sur un quai, et rapprochent la vésicule de la membrane plasmique, comme lorsqu'on tire sur une amarre.

Le complexe v-SNARE/t-SNARE rapproche les membranes pour qu'elles puissent fusionner. Quand on observe la structure du complexe v-SNARE/t-SNARE cristallisé, on constate que l'association des deux SNARE donne naissance à une structure en tresse, très stable thermodynamiquement. Ainsi, la barrière énergétique importante à franchir pour rapprocher les membranes est en partie compensée par le gain d'énergie lié à la formation de cette tresse. De surcroît, on constate que les deux SNARE sont disposées de façon colinéaire, de telle sorte qu'un enroulement d'une protéine sur l'autre rapproche mécaniquement la vésicule de la membrane (voir la figure 5).

Nous avons mis en évidence le rôle des protéines SNARE au cœur de la machinerie de fusion, grâce à un test *in vitro*. Dans ces expériences, la membrane d'une vésicule contient deux types de molécules fluorescentes. Lorsque ces deux molécules sont physiquement très proches (moins de cinq nanomètres de distance), l'excitation de la première molécule libère une énergie aussitôt transférée à la seconde molécule. La première molécule n'émet donc pas cette énergie sous forme de lumière. Au cours de la fusion, les deux molécules sont dispersées dans les membranes et s'éloignent l'une de l'autre. Dans ce cas-là, quand la première molécule est excitée, elle émet de la lumière puisque son énergie n'est plus transférée à la seconde molécule. Ainsi, l'augmentation de lumière fluorescente indique que la fusion a eu lieu. La présence de v-SNARE et de t-SNARE est nécessaire et suffisante pour provoquer la fusion. En effet, des liposomes sans protéines SNARE placés dans un tube à essais ne fusionnent pas. À l'inverse, les mêmes liposomes dans lesquels sont insérés des protéines SNARE, fusionnent.

In vivo, ce mécanisme est déclenché par l'activité électrique des neurones. La régulation serait assurée par des protéines qui, soit retarderaient la formation du complexe SNARE, soit au contraire l'accéléraient. La synaptotagmine, ancrée dans la membrane de la vésicule, changerait de conformation au moment où elle capte des ions calcium, accélérant l'enroulement des protéines SNARE en tresse et le rapprochement de la vésicule avec la membrane plasmique. Les membranes fusionnent, créant un pore qui laisse



4. LA SYNAPSE fonctionne grâce à deux modes de transport. Des vésicules sont acheminées dans un transport antérograde vers la synapse par des moteurs moléculaires, les kinésines. Ces vésicules se chargent en neuromédiateurs qu'elles relâchent en fusionnant avec la membrane du neurone, avant d'être recyclées par endocytose. Le neuromédiateur se fixe sur les récepteurs postsynaptiques, entraînant leur ouverture et l'apparition d'un nouveau signal électrique. Du côté postsynaptique, les récepteurs sont également soumis à un trafic. Des vésicules apportent les récepteurs nouvellement synthétisés, tandis que d'autres emportent ceux qui ont servi pour les recycler.

se déverser le neuromédiateur. Les vésicules synaptiques sont recyclées localement dans chaque terminaison. Après leur fusion, elles sont reformées par endocytose. Les nouvelles vésicules se rechargent en neuromédiateurs. Le cycle recommence. Des vésicules assurent aussi le recyclage des récepteurs de ces neurotransmetteurs.

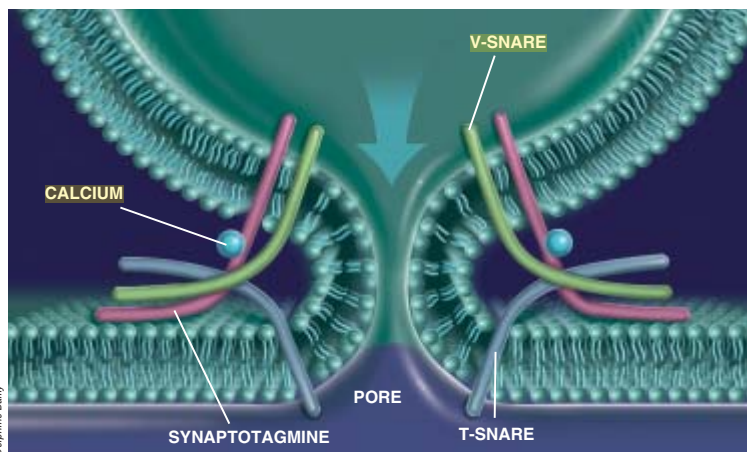
Trafic et mémoire

Une fois le messager chimique libéré dans la fente synaptique, il doit se fixer sur le neurone postsynaptique, et doit donner naissance à un nouveau signal électrique. Ce rôle incombe aux récepteurs postsynaptiques, eux aussi transportés dans des vésicules. Un tel transport serait à la base des capacités de mémorisation : quand on mémorise un événement, des groupes de neurones sont activés, et cette activation laisse des traces. Plus tard, les mêmes neurones auront plus de chances d'être activés, car ils ont noué des «liens privilégiés». Comment de tels liens s'établissent-ils ?

En 1894, Ramón y Cajal fut le premier à proposer que la mémoire est traduite en changements anatomiques au niveau des connexions synaptiques, où elle est stockée. Dans les décennies qui ont suivi, très peu de preuves ont été apportées pour étayer cette théorie. Au cours de la seconde moitié du XX^e siècle, le développement des techniques de biologie cellulaire et d'électrophysiologie (enregistrement de l'activité électrique des neurones) a apporté des éléments nouveaux. Aujourd'hui, on suppose, par exemple, que, selon le nombre des récepteurs portés par le neurone postsynaptique, la transmission des informations entre les deux neurones est facilitée ou, au contraire, peu efficace.

Les récepteurs postsynaptiques, c'est-à-dire situés dans les membranes des neurones qui reçoivent l'information sous forme de neurotransmetteurs, sont continuellement recyclés. Des vésicules les extraient de la membrane au bout d'un certain temps de vie, les stockent, les renvoient vers la membrane plasmique, ou bien les dégradent et les remplacent par de nouveaux. Dès lors, si la vitesse du cycle d'endocytose et d'exocytose – déterminée par le trafic des vésicules – est diminuée, les récepteurs s'accumulent. Quand les récepteurs sont plus nombreux, ils donnent naissance à un signal plus intense pour la même quantité de neuromédiateurs : la transmission de l'information est plus efficace. Ce mécanisme participerait à la création de réseaux d'activation préférentielle, ce qui est une façon de stocker de l'information.

Par exemple, la transmission de l'information par le neuromédiateur glutamate utilise notamment des récepteurs dits AMPA. Quand un récepteur AMPA est activé, il entraîne l'ouverture d'un autre canal dit NMDA, lequel laisse entrer du calcium dans le neurone postsynaptique. Cette entrée de calcium déclenche une cascade de réactions qui sont importantes dans l'apprentissage et la mémoire. Certaines vésicules alimentent la synapse en récepteurs AMPA. D'autres évacuent les récepteurs AMPA usagés ou les recyclent. Si l'équilibre de ces deux flux est modifié, la quantité totale de récepteurs AMPA présents dans la membrane postsynaptique change, et la sensibilité de la synapse aussi. Il en résulte des zones (dans ce cas, les épines dendritiques) dépourvues de récepteurs AMPA, et, par conséquent, insensibles au glutamate. Le même type de mécanisme pourrait réguler la quantité de récepteurs NMDA de la membrane plasmique. Ainsi, des synapses, riches en récepteurs, «entendent» parfaitement même de faibles signaux, alors que



5. UN PORE DE FUSION se forme lorsque la synaptotagmine se lie au complexe v-SNARE/t-SNARE. Des ions calcium se fixent sur la synaptotagmine, provoquant un changement de conformation qui rapproche le v-SNARE et le t-SNARE. La fusion de la membrane de la vésicule avec la membrane synaptique entraîne la formation d'un pore par lequel s'écoule le contenu en neurotransmetteurs de la vésicule.

d'autres sont moins sensibles. Les souvenirs pourraient être gravés à travers ce type de mécanisme.

Outre le trafic de récepteurs, plusieurs mécanismes ont été imaginés pour rendre compte des modifications synaptiques accompagnant l'apprentissage. Notamment on pense que dans la mémoire à court terme, par exemple (de l'ordre de la minute), la libération de neuromédiateurs est temporairement facilitée entre les neurones activés par le stimulus à mémoriser. Des modifications chimiques de diverses protéines synaptiques (leur phosphorylation, par exemple) faciliteraient aussi le transfert de l'information. Néanmoins, ces mécanismes ne subsistent guère au-delà de quelques minutes, et ne changent pas notablement la forme des synapses.

La synthèse protéique *in situ*

La mémoire à long terme repose sans doute sur des mécanismes différents. Contrairement à la mémoire à court terme, elle persiste plusieurs heures, parfois toute une vie. On pense qu'elle met en jeu des modifications de l'expression de certains gènes et de la structure des synapses. Certaines synapses seraient affaiblies, d'autres stabilisées ou renforcées, d'autres encore créées. Par exemple, l'apparition de nouvelles épines dendritiques renforcerait la communication entre deux neurones. Pour les mécanismes de mémoire à très long terme, il faut certainement envisager des modifications de l'expression génique. De tels changements sont nécessaires dès lors que la forme d'une synapse doit être modifiée et que de nouvelles molécules doivent y être apportées. Certaines de ces molécules sont synthétisées dans le noyau, puis acheminées dans les dendrites. Certaines sont synthétisées directement sur le lieu de leur utilisation, ce qui impose que le matériel génétique nécessaire à leur fabrication ait été apporté préalablement dans les dendrites. Ainsi, on observe parfois des ARN messagers dans les dendrites, accompagnés de leur cortège de ribosomes servant à la production des protéines.

Les protéines synthétisées dans les dendrites constituent des repères qui marquent le lieu où une activation électrique